

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 01-110689

(43)Date of publication of application : 27.04.1989

(51)Int.Cl. C07D499/00
C07D499/44
C07D499/46
C07D499/80
// A61K 31/43
C07D501/10

(21)Application number : 62-266943

(71)Applicant : TAIHO YAKUHH KOGYO KK

(22)Date of filing : 21.10.1987

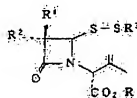
(72)Inventor : TORII SHIGERU
TANAKA HIDEO
TANAKA MOTOAKI
YAMADA SHOZO
NAKAI AKIRA
OBAYASHI HISASHI

(54) PRODUCTION OF 2BETA-HALOGENO SUBSTITUTED METHYLPENICILLIN DERIVATIVE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the title compound useful as an intermediate for β -lactamase inhibitors and a cephalosporin based antibiotic in high purity and high yield, by reacting an azetidinone disulfide derivative with a hydrohalogenic acid in the presence of a nitrite, etc.

CONSTITUTION: An azetidinone disulfide derivative expressed by formula I (R represents carboxyl-protecting group; R1 and R2 represent H, phthalimide, halogen or acylamino; R3 represents nitrogen-containing heterocyclic group) [example; 2-oxo-4-(benzothiazol-2-yl)dithio-a-isopropenyl-1-azetidine acetic acid p-nitrobenzyl ester] is reacted with a hydrohalogenic acid (example; hydrochloric acid) in the presence of a nitrite (example; sodium nitrite) and/or an ester of nitrous acid to afford the aimed compound expressed by formula II (X represents halogen).



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑫ 公開特許公報(A) 平1-110689

⑮ Int. Cl. *

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成1年(1989)4月27日

C 07 D 499/00
499/44
499/46
499/80
// A 61 K 31/43
C 07 D 501/10

ADZ

A-8413-4C
8413-4C
8413-4C
8413-4C
8413-4C

8213-4C 審査請求 未請求 発明の数 1 (全8頁)

⑭ 発明の名称 2β-ハロゲノ置換メチルペニシリン誘導体の製造法

⑯ 特 願 昭62-266943

⑰ 出 願 昭62(1987)10月21日

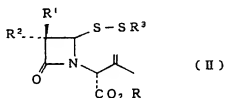
⑱ 発 明 者 鳥 居 滋 岡山県赤磐郡山陽町山陽団地4-4-18
⑱ 発 明 者 田 中 秀 雄 岡山県岡山市津島中1-4-2-305
⑱ 発 明 者 田 中 基 明 岡山県岡山市津島本町2-32
⑱ 発 明 者 山 田 省 三 埼玉県本庄市大字北畑976番地
⑱ 発 明 者 中 井 章 岡山県岡山市津島本町5-6-1
⑱ 発 明 者 大 林 尚 志 埼玉県本庄市朝日町3334-4
⑲ 出 願 人 大鷗薬品工業株式会社 東京都千代田区神田錦町1-27
⑳ 代 理 人 弁理士 三 枝 英 二 外2名

明 細 書

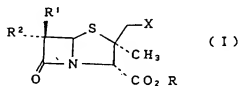
発明の名称 2β-ハロゲノ置換メチルペニシリン誘導体の製造法

特許請求の範囲

① 一般式



[式中Rはカルボキシル保護基を示し、R¹及びR²は同一又は相異なって水素原子、フタルイミド基、ハロゲン原子又はアシルアミノ基を示し、R³は含窒素複素環式基を示す]で表わされるアゼチジノンジスルフィド誘導体とハロゲン化水素酸とを亜硝酸塩及び/又は亜硝酸エステルの存在下で反応させることにより下記一般式



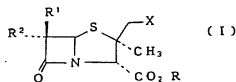
[式中、R、R¹及びR²は上記に同じであり、Xはハロゲン原子を示す。]

で表わされるペニシリン誘導体を得ることを特徴とする2β-ハロゲノ置換メチルペニシリン誘導体の製造法。

発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、2β-ハロゲノ置換メチルペニシリン誘導体の製造法に関し、より詳しくは、一般式



[式中Xはハロゲン原子を示し、Rはカルボキシル保護基を示し、R¹及びR²は同一又は相異なって水素原子、フタルイミド基、ハロゲン原子又はアシルアミノ基を示す。]

で表わされる2β-ハロゲノ置換メチルペニシリン誘導体の製造法の改良に関する。

従来の技術

上記2β-ハロゲノ置換メチルペニシリン誘導体(I)は、β-ラクタマーゼ阻害剤或いはセファロsporin系抗生物質の重要な中間体として有用な公知化合物である。

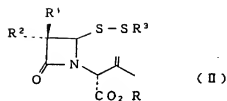
従来公知の2β-ハロゲノ置換メチルペニシリン誘導体(I)の製造方法としては、特開昭49-81380号及び特開昭58-4788号に開示された方法並びにテトラヘドロンレター(Tetrahedron Lett.), 1973, 3001に記載の方法が知られている。

すなわち、これらは一般式

いる。このように不安定な2β-ハロゲノ置換メチルペニシリン誘導体(I)を工業的に製造するためには、反応時間が短く、副生成物も少ないことが望ましく、また後処理等も簡便であることが望ましい。

しかし、塩素や臭素等のハロゲンガスを用いる従来法は反応の制御が困難であり、副生成物が生じやすい。また塩化銅や臭化銅のような金属ハロゲン化物を用いる方法は、(a)不均一な反応系であるため大量合成においては攪拌等に問題がある。(b)反応で生じたメルカプト誘導体と金属イオンとのスラリー状の金属錯体の処理等に難点がある。(c)その残渣も産業廃棄物として公害等の問題がある。(d)使用溶媒は無水溶媒を必要とする等スケールアップ上に問題を残しており、到底工業的に満足できる方法とは言えない。

本発明の目的は、上記の各問題点のない2β-ハロゲノ置換メチルペニシリン誘導体(I)の新



(II)

[式中、R、R¹、R²及びR³は上記に同じである。]

で表わされるジスルフィド誘導体に塩素、臭素、金属塩化物又は金属臭化物を反応させることにより公知の2β-ハロゲノ置換メチルペニシリン誘導体(I)を得る方法である。

発明が解決しようとする問題点

2β-ハロゲノ置換メチルペニシリン誘導体

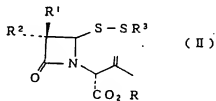
(I)は、ペニシリン誘導体の中でも特に不安定な化合物であり、例えばテトラヘドロンレター(Tetrahedron Lett.), 1973, 3001に記載されているように容易に3β-ハロゲノ置換セファロsporinに異性化することが知られて

いる。一般的な製造方法を提供することにある。

問題点を解決するための手段

本発明者は、ジスルフィド誘導体(II)から2β-ハロゲノ置換メチルペニシリン誘導体(I)の工業的な製造に供することができる新しい方法について鋭意探索した結果、ジスルフィド誘導体(II)を亜硝酸塩もしくは亜硝酸エステル存在下でハロゲン化水素酸と反応させる簡便な操作で2β-ハロゲノ置換メチルペニシリン誘導体(I)が高純度且つ高収率で効率よく製造できることを見出し、本発明を完成するに至った。

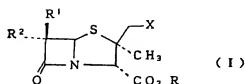
即ち、本発明は一般式



(II)

【式中Rはカルボキシル保護基を示し、R¹及びR²は同一又は相異なって水素原子、フタルイミド基、ハロゲン原子又はアシルアミノ基を示し、R³は含窒素複素環式基を示す】

で表わされるアゼチジノンジスルフィド誘導体とハロゲン化水素酸とを亜硝酸塩及び／又は亜硝酸エステルの存在下で反応させることにより下記一般式



【式中、R、R¹及びR²は上記に同じであり、Xはハロゲン原子を示す。】

で表わされるペニシリン誘導体を得ることを特徴とする2β-ハロゲノ置換メチルペニシリン誘導体の製造法に係るものである。

チル、ベンゾイルオキシエチル、ベンジルカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルカルボニルオキシメチル等のアシルオキシアルキル基；メトキシメチル、エトキシメチル、ベンジルオキシメチル等のアルコキシアルキル基；その他、テトラヒドロピラニル基、ジメチルアミノエチル基等が例示される。

本明細書において、R¹又はR²で示されるハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子等が例示でき、また、アシルアミノ基としては直鎖又は分枝状、環状又は非環状で、不飽和結合、窒素、酸素、硫黄原子等を含んでいてもよい有機カルボニル酸から誘導されるアシルアミノ基が用いられ、例えば一般にペニシリン誘導体の6位及びセファロスポリン誘導体の7位に置換されているアシルアミノ基が用いられる。好適なアシルアミノ基としては、例えばフェニルアセトアミノ基、フェノキシアセトアミノ基、2-チエニルアセトアミノ

本明細書において、特に上記一般式(I)及び(II)において、R、R¹、R²及びR³及びXで示される基は、次のようなものである。

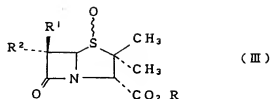
Rで表わされるカルボキシル保護基としては、通常公知のものでよく、具体的には、例えば特開昭49-81380号公報及びエッチ、イー、フライングセファロスポリン アンド ペニシリンズ、ケミストリー アンド バイオロジー(1972年 アカデミックプレス発行)に記載のものをいずれも使用できる。好ましいR基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、t-ブチル、トリクロロエチル等の置換又は非置換アルキル基；ベンジル、ジフェニルメチル、p-ニトロベンジル、p-メトキシベンジル等の置換又は非置換アルキル基；アセトキシメチル、アセトキシエチル、プロピオニルオキシメチル、ビバロイルオキシメチル、ビバロイルオキシエチル、ビバロイルオキシプロピル、ベンゾイルオキシメ

基、フリルアセトアミノ基、ホルミルアミノ基等が挙げられる。

また、R³で示される含窒素複素環式基としては、ヘテロ原子として窒素原子を1~4個含有する複素環式基であり、これらは更にヘテロ原子としてイオウ原子を1個含んでいてもよい。例えば、ベンゾチアゾリル基、テトラゾリル基、チアジアゾリル基、ビリジル基又はピリミジル基等が挙げられる。また、これら含窒素複素環式基は、置換基として、低級アルキル基、特に炭素数1~4のアルキル基を1~3個有していてもよい。特に好ましい含窒素複素環式基としては、ベンゾチアゾリル基、1-低級アルキル-テトラゾール-5-イル基等を例示できる。

本発明方法で原料として用いるジスルフィド誘導体(II)は、例えばテトラヘドロンレター(Tetrahedron Lett.), 1973, 3001に記載の方法で合成することができる。すなわち、

下記一般式



〔式中、R、R¹及びR²は前記に同じである。〕

で表わされる化合物と一般式



〔式中、R³は上記に同じである。〕

で表わされる化合物を加熱下反応させることにより得られる。上記一般式(III)の化合物及び一般式(IV)の化合物はいずれも公知化合物である。

本発明製造法で使用するハロゲン化水素酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸等が例示できる。

また、亜硝酸塩としては、反応に影響を与えない塩ならばいずれも使用できるが、好ましくはナ

トリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩等が挙げられる。また亜硝酸エステルとしては特に制限されないが、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、アミル、イソアミル等の炭素数1～6のアルキル部分を有する亜硝酸低級アルキルエステル等が挙げられる。亜硝酸塩と亜硝酸エステルとを併用することもできる。

上記一般式(II)のジスルフィド誘導体とハロゲン化水素酸との使用割合は、ジスルフィド誘導体(II)1モルに対し、ハロゲン化水素酸を1～50モル程度、好ましくは2～10モル程度とすればよい。また、亜硝酸塩及び／又は亜硝酸エステルの使用量は、ジスルフィド誘導体(II)1モルに対し、0.2～50モル程度、通常、0.5～6モル程度とするのが好ましい。反応は、通常溶媒中で行なわれる。溶媒としては、反応に悪影

響を及ぼさないものであれば特に制限はなく、各種有機溶媒又は有機溶媒と水との混合溶媒が使用できる。有機溶媒としては、ジクロルメタン、クロロホルム、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素系溶媒、エチルエーテル、ジイソプロピルエーテルのようなエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンのような芳香族系溶媒、酢酸エチルのようなエステル系溶媒、ヘキサン、石油エーテルのような炭化水素系溶媒が例示でき、これらは、単独で使用してもよいし、2種以上を混合して使用してもよい。特に本発明では、上記有機溶媒と水との二相系溶媒を用いるのが好ましい。反応温度も特に限定されないが、通常-20℃から60℃程度、好ましくは-10℃から室温程度の温度にて行なわれ、反応時間は30分～24時間程度であるが、通常、反応は、30分～5時間程度で終了する。

反応終了後、必要に応じて有機層を分離し、従

来公知の方法により、例えば、再結晶法、クロマトグラフィー等により処理して目的物を容易に単離することができる。

発明の効果

本発明によれば、次の如き優れた効果が奏される。

- (1) 目的とする一般式(I)の2β-ハロゲノ置換メチルペニシリン誘導体を高純度且つ高収率で製造できる。
- (2) 反応時間が通常30分～5時間程度と比較的短く、副生物も少なく精製工程も簡便であるので不安定な目的物の異性化や分解等を最少限とできる。
- (3) 塩化銅や臭化銅等の金属ハロゲン化物を用いる方法に比べ、大量合成に際しても攪拌上の問題点がなく、反応で生じたメルカプト誘導体と重金属イオンとのスラリー状金属錯体の濾過、廃棄の問題点もない。

- (4) 水と有機溶媒との二相系溶媒が使用できる。
 (5) スケールアップするのも容易で工業的に有利である。

実 施 例

次に実施例を示し、本発明をより具体的に説明する。

実施例 1

2β-クロロメチル-2α-メチルペナム-3
 α-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル
 の製造

2-オキソ-4-(ベンゾチアゾール-2-イ
 ル)ジチオ-α-イソプロペニル-1-アゼチジ
 ン酢酸 p-ニトロベンジルエステル 251mg
 のジクロルメタン5ml溶液に15%塩酸2mlを加
 え、氷冷搅拌下、亜硝酸ナトリウム38mgを水
 0.5mlに溶解した水溶液を30分間に亘って滴
 下した。

氷冷下1時間搅拌後、析出物を濾過し、濾液の

7.57(2H, d, J=8.3Hz)

8.26(2H, d, J=8.3Hz)

実施例 2

2β-ブロメチル-2α-メチルペナム-3
 α-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル
 の製造

2-オキソ-4-(ベンゾチアゾール-2-イ
 ル)ジチオ-α-イソプロペニル-1-アゼチジ
 ン酢酸 p-ニトロベンジルエステル 5.01
 gのジクロルメタン25ml溶液に10%臭化水素
 酸4.9mlを加え、氷冷搅拌下、亜硝酸ナトリウム
 1.43gを水10mlに溶解した水溶液を30分
 間に亘って滴下した。室温下1時間搅拌後、析出
 物を濾過し、濾液の有機層を分離し、水、炭酸水
 素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水にて各2回洗
 い、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濾過後
 濾液を減圧下濃縮し、残渣を少量のアセトンに溶
 かした。不溶物を濾別し、濾液を減圧下濃縮し、

有機層を分離し、水、炭酸水素ナトリウム水溶液
 及び飽和食塩水にて各2回洗い、無水硫酸マグネ
 シウムにて乾燥した。濾過後濾液を減圧下濃縮し、
 残渣を少量のアセトンに溶かした。不溶物を濾別
 し、濾液を減圧下濃縮し、残渣をエーテルにて結
 晶化した。融点104~105℃。収率98%。

赤外吸収スペクトル(KBr)

ν_{\max} (cm⁻¹) = 1780, 1775

核磁気共鳴スペクトル(CDCl₃)

δ (ppm) =

1.49(3H, s)

3.15, 3.63(2H, AB-X,

J=16.1Hz, 4.2

Hz, 1.7Hz)

3.60(2H, s)

5.12(1H, s)

5.30(2H, s)

5.37~5.43(1H, m)

残渣をエーテルにて結晶化した。融点80~82
 °C。収率77%。

赤外吸収スペクトル(KBr)

ν_{\max} (cm⁻¹) = 1790, 1760

核磁気共鳴スペクトル(CDCl₃)

δ (ppm) =

1.53(3H, s)

3.15, 3.65(2H, AB-X,

J=16.1Hz, 4.2

Hz, 1.7Hz)

3.57(2H, s)

5.18(1H, s)

5.31(2H, s)

5.40~5.46(1H, m)

7.57(2H, d, J=8.9Hz)

8.26(2H, d, J=8.9Hz)

実施例 3

2β-クロロメチル-2α-メチルペナム-3

α -カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの製造

2-オキソ-4-(1-メチルテトラゾール-5-イル)ジチオ- α -イソプロベニル-1-アゼチン酢酸 p-ニトロベンジルエステル

1. 1.9gのジクロロメタン8ml溶液に5%塩酸12mlを加え、氷冷撹拌下、亜硝酸ナトリウム0.43gを水3mlに溶解した水溶液を30分間に亘って滴下した。室温下5時間撹拌後析出物を濾過し、濾液の有機層を分離し、水、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水にて各2回洗い、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濾過後濾液を減圧下濃縮し、残渣を少量のアセトンに溶かした。不溶物を濾別し、濾液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:ベンゼン:アセトン=7:1)に付し、目的物を得た。収率61%。ここで得られた化合物の赤外吸収スペクトル及び核磁気共鳴スペクトルは実施例

1で得られた化合物と一致した。

実施例 4

2 β -クロロメチル-2 α -メチルペナム-3 α -カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの製造

2-オキソ-4-(ベンゾチアゾール-2-イル)ジチオ- α -イソプロベニル-1-アゼチン酢酸 p-ニトロベンジルエステル

2. 51gをジクロロメタン15mlに溶解し、氷冷下22%塩酸5mlを加えた後、亜硝酸イソamil 650mgのジクロロメタン10ml溶液を滴下した。室温に戻し1時間撹拌後、析出した不溶物を濾去し、濾液の有機層を分離し、水、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水にて各2回洗い、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濾過後濾液を減圧下濃縮し、残渣をエーテルにて結晶化した。収率95%。ここで得られた化合物の赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトルは実施例1で得られた

化合物と一致した。

実施例 5

2 β -クロロメチル-2 α -メチル-6 β -フェニルアセトアミドペナム-3 α -カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの製造

2-オキソ-3-(フェニルアセトアミド)-4-(ベンゾチアゾール-2-イル)ジチオ- α -イソプロベニル-1-アゼチン酢酸 p-ニトロベンジルエステル

2.95gのジクロロメタン5ml溶液に15%塩酸2mlを加え、氷冷撹拌下、亜硝酸ナトリウム3.8gを水0.5mlに溶解した水溶液を30分間に亘って滴下した。氷冷下1時間撹拌後、析出物を濾過し、濾液の有機層を分離し、水、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水にて各2回洗い、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濾過後濾液を減圧下濃縮し、残渣を少量のアセトンに溶かした。不溶物を濾別し、濾液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフ

イー(展開溶媒:ベンゼン:酢酸エチル=9:1)に付し、目的物を得た。収率91%。

赤外吸収スペクトル(CHCl_3)

$$\nu_{\max} (\text{cm}^{-1}) = 3410, 1780, 1775, 1680$$

核磁気共鳴スペクトル(CDCl_3)

$$\delta (\text{ppm}) =$$

- 1. 6.2 (3H, s)
- 3. 3.7 (2H, s)
- 3. 5.9 (2H, s)
- 5. 0.2 (1H, s)
- 5. 1.4 (2H, s)
- 5. 4.5~5.70 (2H, m)
- 6. 3.8 (1H, d, J=8Hz)
- 7. 2.7 (5H, s)
- 7. 3.2 (5H, s)

実施例 6~15

以下同様に実施例1に示した方法に従い、反応

を行った。得られた一般式 (I) の化合物の物性値を下記第1表に示す。

尚、第1表中、「Bh」はベンズヒドリル基、「PMB」はパラメトキシベンジル基、「PNB」はパラニトロベンジル基を示す。また、第1表中赤外吸収スペクトルに関し、実施例9及び12はKBr法により、その他の実施例はCHCl₃を用いて測定した。

第1表

実施例	R ¹ R ² R ³ X	赤外吸収 ベクトル cm ⁻¹ max	核磁気共鳴スペクトル δ ppm CDCl ₃	融点 (°C) 及び 収率 (%)
8	H H Bh Br	1785, 1750	1.36 (3H, s), 3.12, 3.63 (2H, AB-X, J=16.0Hz, J=4.0, J=1.9Hz), 3.56 (2H, s), 5.20 (1H, s), 5.44 (1H, dd, J=4.0, 1.9Hz), 6.93 (1H, s), 7.35 (10H, s)	収率79
9	H Br PMB Cq	1800, 1750	1.49 (3H, s), 3.48, 3.66 (2H, AB-q, J=11.9Hz), 4.83 (1H, d, J=1.3Hz), 5.15 (1H, s), 5.27, 5.38 (2H, AB-q, J=9.0Hz), 5.47 (1H, d, J=1.3Hz), 7.57 (2H, d, J=8.8Hz), 8.27 (2H, d, J=8.8Hz)	収率91 融点 111 ~ 113

実施例	R ¹ R ² R ³ X	赤外吸収 ベクトル cm ⁻¹ max	核磁気共鳴スペクトル δ ppm CDCl ₃	融点 (°C) 及び 収率 (%)
6	H H Bh Cq	1780, 1745	1.33 (3H, s), 3.60 (2H, s), 3.11, 3.76 (2H, AB-X, J=16Hz, J=4.0, J=1.8Hz), 5.13 (1H, s), 5.37-5.44 (1H, m), 6.94 (1H, s), 7.35 (10H, s)	収率90
7	H H PMB Cq	1780, 1750	1.33 (3H, s), 3.09, 3.60 (2H, AB-X, J=16.0Hz, J=3.9, J=1.8Hz), 3.59 (2H, s), 3.81 (3H, s), 5.01 (1H, s), 5.14 (2H, s), 5.37 (1H, dd, J=3.9, 1.8Hz), 6.89 (2H, d, J=8.8Hz), 7.32 (2H, d, J=8.8Hz)	収率86

実施例	R ¹ R ² R ³ X	赤外吸収 ベクトル cm ⁻¹ max	核磁気共鳴スペクトル δ ppm CDCl ₃	融点 (°C) 及び 収率 (%)
10	H Br Bh Cq	1780, 1750	1.33 (3H, s), 3.46, 3.62 (2H, AB-q, J=12Hz), 4.79 (1H, d, J=1.2Hz), 5.16 (1H, s), 5.48 (1H, d, J=1.2Hz), 6.94 (1H, s), 7.35 (10H, s)	収率87
11	H Br Bh Br	1780, 1750	1.35 (3H, s), 3.40, 3.56 (2H, AB-q, J=11Hz), 4.80 (1H, d, J=1.3Hz), 5.23 (1H, s), 5.50 (1H, d, J=1.3Hz), 6.94 (1H, s), 7.35 (10H, s)	収率93

実施例	R ¹ R ² R ³ X	紫外吸収スペクトル λ _{max} nm	核磁気共鳴スペクトル δ ppm CDCl ₃	融点 (°C) 及び 収率 (%)
12	Br Br PhO C ₆ H ₄	1792, 1748	1. 48 (3H, s), 3. 62 (2H, s), 5. 16 (1H, s), 5. 29, 5. 37 (2H, AB-q, J=14. 5Hz), 5. 83 (1H, s), 7. 58 (2H, d, J=8. 3Hz), 8. 28 (2H, d, J=8. 3Hz)	収率85 融点 119 ~ 123
13	Br Br Ph C ₆ H ₄	1810, 1760	1. 31 (3H, s), 3. 52, 3. 68 (2H, AB-q, J=12Hz), 5. 16 (1H, s), 5. 85 (1H, s), 6. 94 (1H, s), 7. 35 (10H, s)	収率95
14	Br Br Ph Br	1810, 1760	1. 35 (3H, s), 3. 48, 3. 63 (2H, AB-q, J=11. 2Hz), 5. 23 (1H, s), 5. 88 (1H, s), 6. 94 (1H, s), 7. 35 (10H, s)	収率93

実施例	R ¹ R ² R ³ X	紫外吸収スペクトル λ _{max} nm	核磁気共鳴スペクトル δ ppm CDCl ₃	融点 (°C) 及び 収率 (%)
15	Br Br PhO Br	1800, 1750	1. 44 (3H, s), 3. 54 (2H, s), 3. 80 (3H, s), 5. 11 (1H, s), 5. 16 (2H, s), 5. 85 (1H, s), 6. 69 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 52 (2H, d, J=8. 6Hz)	収率95

第 093130220 號專利申請案檢索報告

1. 申請日：93 年 10 月 6 日		
2. 優先權日：2003 年 10 月 9 日		
3. 本案國際專利分類號(IPC)： C07D499/18 (2006.01) , C07D499/00 (2006.01).		
4. 檢索國際專利分類號(IPC)範圍： C07D499/00-C07D499/18 (2006.01)		
5. 檢索使用資料庫名稱(關鍵詞)： TIPO 國內外專利資料庫，EPO，USPTO，JPO		
關聯性代碼	引用文獻資料與相關段落處	相關聯請求項
A	1. JP 1-110689A 1989/04/27 實施例6	1-4
A	2. EP 0092948A2 1983/11/02 第9頁第11-13行	1-4
A	3. US 4496484 1985/01/29 參考例1-2	1-4
A	4. TW 175398 1991/12/21 第6頁15-20行	1-4
A	5. US 4507239 1985/03/26 實例1; 參考例1	1-4
A	6. US 4562073 1985/12/31 參考例1	1-4
A	7. US 4861768 1989/08/29 實例1-4	1-4
A	8. MAITI Snet al., "SYNTHESIS OF BENZHYDRYL - 2-ALPHA-(CHLOROMETHYL)-2-BETA-METHYL-6, 6-DIHYDRO-PENAM-1,1-DIOXIDE - THE 2-ALPHA-ISOMER OF THE POTENT BETA-LACTAMASE INHIBITOR BL-P2013", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY 53 (16): 3803-3807, 1988. 化合物 2, 7, 16。	1-4
A	9. TANAKA H et al., "A FACILE REDUCTIVE REMOVAL OF BROMINE ATOM(S) OF 6, 6-DIBROMOPENICILLANATE AND 6-BROMOPENICILLANATE DERIVATIVES IN A PB/AL BIMETAL SYSTEM", BULLETIN OF THE CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN 62 (2): 627-629, 1989. 化合物9B;9A。	1-4
<p>關聯性代碼說明：</p> <p>X：單獨引用即足以否定發明新穎性或進步性之特別相關的文獻。</p> <p>Y：結合一或多篇其他文獻後足以否定發明進步性之特別相關的文獻。</p> <p>A：一般技術水準之參考文獻。</p> <p>D：說明書已記載之文獻。</p> <p>E：申請在前、公開/公告在後之專利文獻。</p> <p>O：公開使用、販賣或展覽陳列之文件。</p> <p>P：申請日與優先權日間公開之文獻。</p> <p>L：其他理由引用之文獻。</p>		

完成日：96 年 7 月 18 日